

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AN 96-136212 [14] WPIDS

DNC C96-042398

TI Erythritol contg. solid prepn. - used for pharmaceutical prepn.  
having refreshing sweet taste.

DC B05 B07

PA (NIKM) NIKKEN CHEM CO LTD

CYC 1

✓ PI JP 08027033 A 960130 (9614)\* 3 pp A61K047-10 <--

ADT JP 08027033 A JP 94-184148 940714

PRAI JP 94-184148 940714

IC ICM A61K047-10

ICS A61K009-20

AB JP08027033 A UPAB: 960405

Solid prepn. contains an effective ingredient and erythritol, partic.  
at concns. of 1-99 wt.%. Erythritol is pref. mixed with an effective  
ingredient in amts. of 1-99 (5-95) wt.% and other additives e.g. fillers,  
antimoisture agents and stabilisers.

USE/ADVANTAGE - Erythritol is used for filler, antimoisture agent,  
and stabiliser of pharmaceutical prepns. Stable pharmaceutical prepns.  
with refreshing sweet taste may be prepd. In an example, in a mixer,  
1 kg theophylline, 2.5 kg erythritol, 0.5 kg crystalline cellulose and  
0.02 kg calcium stearate were mixed and tabletted to give tables of 20  
mg/tablet. Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B10-E04D; B12-M06; B12-M11

for 10/017,755

THIS PAGE BLANK (USPIC)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平 8 - 2 7 0 3 3

(43)公開日 平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 1 月 3 0 日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 47/10	L			
9/20	A			

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 3 頁)

(21)出願番号 特願平 6 - 1 8 4 1 4 8

(22)出願日 平成 6 年 ( 1 9 9 4 ) 7 月 1 4 日

(71)出願人 0 0 0 2 2 6 4 0 4

日研化学株式会社

東京都中央区築地 5 丁目 4 番 1 4 号

(72)発明者 増山 勇

埼玉県蓮田市椿山 4 - 2 1 - 4

(54)【発明の名称】 エリスリトール含有固形剤

(57)【要約】

【目的】 エリスリトールを医薬品添加剤として固形剤の製造に使用する。

【構成】 薬効成分とエリスリトールを均一に含有してなる錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、エキス剤などの固形剤。

【効果】 エリスリトールが有する、爽やかな甘味性、微粉末形成性の良さ、低吸湿性、安定性の良さ等の性質により、本発明にかかる固形剤は、ほとんど吸湿せず非常に安定でかつ服用し易い。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬効成分とエリスリトールを均一に含有してなる固形剤。

【請求項 2】 固形剤中にエリスリトールを 1-99 重量%含有してなる請求項 1 記載の固形剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、エリスリトールを賦形剤、防湿剤、安定化剤、等の医薬品添加物として用いてなる、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、エキス剤などの固形剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 一般的に経口医薬品は、投与後消化器官に到達して溶解後吸収され、生体内に分布して薬効が発揮されるものである。経口投与のために、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤等の固形剤が考え出され、これら固形剤を作成したり、機能性を高める目的で、多種多様の医薬品添加物が開発されてきている。錠剤、顆粒剤などの固形剤の製造には、従来から多種類の添加剤がその目的に応じて用いられている。これらの添加剤は、有効量が少ない薬物や打錠など製剤化に適しない薬物の増量や賦形性を目的としたり、塩酸チアミンなどの様な吸湿性の高い薬物の防湿化や安定化を目的としたり、イブプロフェン、シメチジン、テオフィリン、キニーネなどの様な苦みを有している薬物や、コレステラミンなどの様に臭いを有する薬剤の、矯味、矯臭などの目的で広く使用されている。

【0003】 これらの添加剤のうち、白糖、果糖、ブドウ糖、乳糖、マルトース、デキストリンなどの糖類の添加剤が、化学合成品とは違い安全性での問題点が殆どなく、結晶や粉末で取扱い易く、しかも安価であるため、頻繁に使用されている。しかしながらこれらの糖類はそれ自体吸湿性があったり、アミノ酸、タンパク質系の薬物との共存下で、酸、アルカリ、熱により着色や成分の変化を起こすなどの問題点を有している。さらに、う蝕原性があり、しかもカロリーが高い等、健康上からも好ましくないなど、使用に制限を受けざるを得ない。

【0004】 糖類に代わる添加剤として、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトールなどの糖アルコールがある。これらの糖アルコールは還元基を持たないので、アミノ酸やタンパク質系の薬剤と通常褐変を起こす心配はなく、またう蝕原性もない。しかし、ソルビトールやマルチトールなどの糖アルコールは褐変は起こしにくい、ショ糖等に比べて吸湿性が高いという問題点がある。吸湿性が高いと微粉末での機械適性に問題が残る、また錠剤など製剤の保存性にも影響を与えるなどの、好ましくない問題点をかかえている。また、グリセリンは液状であるため、固形剤の製造には適さない。さらに、これらの糖アルコールは摂取しすぎると下痢を起こし易く、使用の制限を受けざる

得ない。吸湿性が低い糖アルコールとして唯一マンニトールがあり、極めて低い吸湿性が示されている。しかし、マンニトールは水への溶解性が低すぎる上、価格が高いという欠点を有する。

【0005】 従来、エリスリトールを薬剤に使用した例としては、固形薬剤の表面にメソ-エリスリトール（エリスリトール）を主成分とする被覆材の被覆層を形成せしめてなる被覆固形薬剤（特開平 1-268628）及び薬剤成分をエリスリトールの結晶及び／又はしゅう晶間に含有せしめてなる薬剤成分固定化組成物（特開平 1-268627）が知られている。しかしながら、今まで、薬物とエリスリトールの結晶又は粉末を均一に混合した後、錠剤等の固形剤にした例は知られていない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、アミノ酸やタンパク質系の薬物と褐変を起こさず、吸湿性の低い微粉末の形態になり易く、下痢を起こし難く、適度な水溶性を併せ持ち、且つ非う蝕原性と低カロリー性を保有する、医薬品添加物を見出すことである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、鋭意研究の結果、これらの性質、特徴を併せ持つ素材として、エリスリトールを見出すに至った。エリスリトールは皮膜形成性、微粉末形成性、低吸湿性及び易結晶性等の性質を併せ持ち、適度の溶解性を持っている。この様な性質は、固形剤を製造する際の、賦形剤、防湿剤、安定化剤、糖衣剤などの医薬品添加物としての機能を十分に持ち合わせており、特に微粉末形成のし易さ、及び低い吸湿性は、既に医薬品添加物として使用されている他の糖や糖アルコール類を凌ぐものである。すなわち、本発明は、薬効成分とエリスリトールを均一に含有してなる固形剤であり、更に詳しくは、固形剤中に薬効成分及び 1-99 重量%、好ましくは 5-95 重量%のエリスリトールを均一に含有してなる固形剤である。本発明の固形剤は、従来から使用されている糖類又は糖アルコールの代わりに或はその一部としてエリスリトールを用いて常法により製造される。この際、医薬品添加物としてエリスリトールだけを使用してもよいが、一般には、他の賦形剤や防湿剤、安定剤と併用されることが多い。

【0008】 本発明におけるエリスリトールとは、4 価の糖アルコールで、近年、食品市場を中心に回り始めた超低エネルギー甘味料であり、分子量 122、融点 119℃の結晶あるいは粉末で、水に溶解し、質の良い甘味性を有し、ソルビトールなど他の糖アルコールと比較して下痢を起こし難く、非う蝕原性であり、アミノ酸、タンパク質系の薬剤と褐変反応を起こさない糖質系の素材である。エリスリトールは自然界に、梨、ブドウ、スイカ、メロンなどの果実類をはじめとして、地衣類、キノコ類などに存在し、ワイン、清酒、醤油などの発酵食品にも含まれており、これまでも食品として食経験が

ある、極めて安全性の高い素材である。

【0009】エリスリトールは経口で摂取された場合、大部分が小腸から吸収され、全く代謝を受けずに速やかに尿中に排泄されること、及び一部未吸収のものだけが小腸に達し、腸内菌による発酵を受けて短鎖脂肪酸になり、これが小腸から吸収されてエネルギー源になることが知られている。エリスリトールはソルビトールなどと同じ糖アルコールの一種であるが、他の糖アルコールと違い小腸から良く吸収されるので、小腸に達する量が少なく、浸透圧性の下痢が起き難い。下痢の起こり易さは、通常ソルビトールの 1/3~1/4 であると考えられている。これに反してソルビトール等の他の糖アルコールは、小腸では殆ど吸収されずに、そのまま小腸に達するので、浸透圧性の下痢を起こし易く、さらに小腸で発酵を受ける量も多いので、その分エネルギー値は高くなるを得ない。一方小腸で吸収されたエリスリトールは、生体で全く代謝を受けずにそのまま尿中に排泄されるため、全くエネルギーにならず、ごく僅かに小腸で発酵された分だけがエネルギーになるため、有効エネルギー値は極めて低く、0.3kcal/g以下と報告されている。

(食品化学新聞社発行、別冊フードケミカル 4、甘味料総覧、p. 188-194)

エリスリトールは物理的、化学的に安定であるばかりでなく、上記の如く生体に投与されたエリスリトールは殆ど利用されずに体外に排泄され、しかもこの際生体に全く悪影響を及ぼさないで、生体に影響を及ぼさないことが求められる医薬品添加物として、非常に好ましい。

【0010】エリスリトールは極めて吸湿性の低い微粉末になるため、主薬である医薬品粉末との混合性に優れており、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、トローチ剤、エキス剤などの固形剤を製造する際の賦形剤や、防湿剤、安定剤として最適である。とりわけ錠剤製造における打錠の際の機械適性が良好であり、賦形剤として優れた効果を発揮する。試験例 1 に示す通り、エリスリトールを賦形剤として製造した錠剤は非常に吸湿性が低く、安定性に優れている。

【0011】

【実施例】以下に、実施例、参考例、試験例をあげてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例により限定を受けるものではない。

#### 実施例 1

テオフィリン 1kg、エリスリトール 2.5kg、結晶セルロース 0.5kg、ステアリン酸カルシウム 0.02 kg を加え、混合機内で 5 分間混合粉碎した後、打錠機を用いて 1 錠 200mg に打錠して錠剤を製造した。

参考例 1 (対照製剤の製造)

エリスリトールの代わりにマルチトールを用い実施例 1 と同様にして錠剤を製造した。

#### 【0012】実施例 2

バルプロ酸ナトリウム 1600g とエリスリトール 2000g 及びアラビアガム 160g を充分混合した後、5% ヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液 650g を加えて練合する。この練合物を 60℃ の熱風乾燥機にて乾燥後、1000 μm のふるいにより整粒して顆粒剤を製造した。

#### 実施例 3

10 実施例 2 で製造した顆粒剤を、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造した。

#### 【0013】実施例 4

エリスリトール 920g とアラビアガム 70g に、アズレンスルホン酸ナトリウム 10g を加えて混合機にて充分に混合した後、打錠機を用いて圧縮成形してトローチ剤を製造した。本トローチ剤は冷感とさわやかな甘味を持ち、優れた服用感が得られた。

#### 実施例 5

20 リン酸ジヒドロコデイン 50g にエリスリトール 4950g を加え、混合機にて均一によく混和した後、500 μm のふるいを通して散剤を製造した。

#### 【0014】実施例 6

塩酸キニーネ 400g にエリスリトール 600g 及びヒドロキシプロピルセルロース 50g を添加して充分に混合した後、成丸器を使用して丸剤を製造した。

#### 実施例 7

30 ロートコン粗末 200g を 35% エタノールを浸出剤として、パーコレーション法に準じて浸出する。浸出液を減圧下に濃縮した後、エリスリトール 200g を添加して良く混合し、50℃ の温風で乾燥して、乾燥エキス剤を製造した。

#### 【0015】試験例 1

実施例 1 及び参考例 1 で製造した錠剤を室温中で相対湿度 85% の条件下に 7 日間保存して、吸湿による重量変化を測定した。その結果、エリスリトールを使用した錠剤の重量変化 (吸湿率) は 0.15% であり極めて吸湿性が低かった。一方、対照製剤であるマルチトールを使用した錠剤の増加率は 6.8% であった。

#### 【0016】

40 【発明の効果】エリスリトールが有する、爽やかな甘味性、微粉末形成性の良さ、低吸湿性、安定性の良さ等の性質により、本発明にかかる固形剤は、ほとんど吸湿せず非常に安定でかつ服用し易い。更に、本発明にかかるエリスリトールは、打錠、圧縮等の機械適性に優れているため錠剤等の製造が容易である。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**